

Edito.

Labellisation INCa en février 2015 de l'unité de phase I en Oncologie de l'AP-HM et naissance du CEPCM (Centre d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille) :

Le centre d'essais précoce en cancérologie de Marseille (CEPCM) du CHU de Marseille, associant l'ensemble des acteurs de la cancérologie de l'AP-HM*, et coordonné par le Pr Fabrice BARLESI (partie adulte) et le Dr Nicolas ANDRE (partie pédiatrie), a été labellisé par l'INCA **CLIP²**. Il est l'un des 6 centres français proposant à la fois un centre adulte et un centre pédiatrique.

Cette labellisation confirme la place exceptionnelle de l'établissement marseillais dans le développement de la **médecine de précision en cancérologie et sa capacité** à offrir aux patients l'accès à des molécules innovantes et accélérer le développement académique et industriel de nouveaux traitements en cancérologie.

Les principaux axes thérapeutiques développés dans le **centre d'essais cliniques de phase précoce en cancérologie** portent sur la **recherche de cibles** activables, c'est-à-dire des anomalies biologiques présentes dans les cellules tumorales pouvant être bloquées par un **médicament spécifique, dit bio-guidé** et le contrôle de l'interaction entre les cellules tumorales et leur environnement (avec là aussi l'identification d'anomalies biologiques guidant les traitements), avec notamment les anti-angiogéniques et l'explosion actuelle de l'immunothérapie.

Offrir un accès précoce aux thérapies innovantes

En conséquence, l'oncologie moderne impose d'une part, de développer des stratégies pour **mettre en évidence les anomalies biologiques** au sein des cellules tumorales avec une analyse, non plus de quelques gènes de la tumeur mais de l'ensemble des gènes de la tumeur (par des techniques biologiques de plus en plus sophistiquées et rapides). Et d'autre part, de **disposer d'un panel de médicaments bloquant chacune de ces cibles potentielles**. Actuellement, seuls quelques médicaments sont commercialisés. La majorité est en cours de développement et accessible seulement au travers des essais cliniques, le plus souvent de phase précoce.

La **plateforme de génétique moléculaire du biogenopole de l'AP-HM** labélisée par l'INCa répond au 1^{er} objectif. Elle a la capacité d'apporter, à chaque malade, gratuitement, quel que soit son lieu de

prise en charge, le résultat de l'évaluation de biomarqueurs validés. Cette plateforme implémente actuellement les techniques « haut débit » qui permettront à terme une analyse et une description complète de nombreux voire de tous les gènes de la tumeur.

Les **centres de référence de traitement du cancer**, et notamment le réseau des Centres Labelisés par l'INCa de Phases Précoces (CLIP²), comme le **Centre d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille**, répondent au 2^{ème} objectif en assurant un accès le plus large possible aux traitements anticancéreux commercialisés ou en cours de développement.

Un souci constant de la sécurité des malades

Un des atouts du CEPCM CLIP² repose sur son intégration au CHU de Marseille avec la richesse de ses spécialistes experts dans de nombreux domaines, et organisés, pour assurer une surveillance et un suivi performant, autour de **l'Onco-Safety Network®**. Ce réseau permet d'évaluer avec un haut niveau d'expertise, tous les événements médicaux pouvant survenir chez les patients bénéficiant de ces nouveaux traitements anticancéreux.

Evaluer l'impact de la médecine de précision

In fine, au-delà des défis technologiques et organisationnels, c'est **l'impact de cette médecine de précision en cancérologie** à l'échelle du territoire national, à laquelle le CHU de Marseille participe activement. Une première étude de très grande ampleur, biomarqueurs France, conduite par l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), et soutenue par l'INCa, sur plus de 17 000 malades atteints de cancer bronchique, devrait apporter une première réponse.

** Département d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Hôpital de La Timone Enfants (Pr Michel, Dr André), Département de Dermatologie et Cancérologie Cutanée, Hôpital de La Timone (Pr Grob), Département d'Oncologie Digestive et Hépto-Gastro-Entérologie, Hôpital de La Timone (Prs Seitz et Dahan), Département d'Oncologie Médicale, Hôpital de La Timone (Pr Duffaud), Département d'Oncologie Multidisciplinaire et Innovations Thérapeutiques, Hôpital Nord (Pr Barlesi, Dr Greillier), Département de Neuro-Oncologie, Hôpital de La Timone (Pr Chinot), Unité d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, Hôpital de La Conception (Pr Costello).*

Liste des essais de phase I en cours :

<i>Essais en cours de recrutement au CEPCM</i>			
Organe	Promoteur	Ligne	Titre protocole
Poumon	GSK	2L et plus	Etude de Phase IB évaluant la sécurité, la tolérance et l'activité préliminaire du GSK3052230 seul ou en combinaison avec Paclitaxel et Carboplatine ou Docetaxel chez des patients présentant une tumeur solide FGFR1 amplifiée.
Poumon	IGR	2L et plus	Etude de Phase I, ouverte open-label évaluant la sécurité, la tolérance et l'efficacité préliminaire du Tremelimumab en combinaison avec le Gefitinib chez les patients présentant un CBNPC EGFR muté.
Poumon	Novartis	2L et plus	Etude de phase 1b/2 d'escalade de dose d'un inhibiteur ALK LDK378 en combinaison avec un inhibiteur CDK4/6 LEE011 chez des patients présentant un CBNPC ALK-transloqué.
Poumon	Novartis	2L et plus	Etude de phase Ib/II, multicentrique, en ouvert, évaluant EGF816 en association avec INC280 chez des patients adultes atteints de cancer du poumon non à petites cellules avec mutation du gène EGF.
Poumon	Lilly	2L et plus	Etude de Phase 1b multicentrique avec une cohorte d'expansion évaluant la sécurité et l'efficacité du Necitumumab en combinaison avec le Abemaciclib chez des patients atteints d'un CBNPC de stade IV.
Tumeurs solides	AZ	Echec thérapeutique	Etude de Phase I multicentrique déterminant la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance de l'AZD9291 suivant une dose unique de 80mg chez des patients présentant une tumeur solide et une fonction hépatique normale ou dérèglement hépatique léger à modéré.
Glioblastome	Servier	2L	Étude de phase I/II évaluant le S 49076, inhibiteur multicible des récepteurs c-MET, AXL et FGFR, en association avec le bevacizumab chez des patients atteints d'un glioblastome multiforme récidivant.
Melanoma	Roche	Echec thérapeutique	Etude de Phase I d'escalade de dose avec extension d'efficacité du RO5185426 chez des patients en pédiatrie présentant un mélanome muté BRAFV600 de stade IIIC non résecable ou stade IV.

Liste des essais de phase I à venir :

<i>Essais à venir au CEPCM au cours du prochain trimestre</i>		
Organe	Ligne	Titre protocole
Tumeurs solides	échec thérapeutique	Etude de Phase Ib multicentrique d'escalade de dose évaluant la sécurité, la pharmacocinétique, la pharmacocinétique et l'activité thérapeutique de la combinaison d'un anti-CD40 et d'un anti-PDL1 chez des patients présentant une tumeur solide métastatique ou avancée..
Tumeurs solides	échec thérapeutique	Etude de Phase Ib multicentrique d'escalade de dose évaluant la sécurité, la pharmacocinétique, la pharmacocinétique et l'activité thérapeutique de la combinaison d'un anti-CSF 1R et d'un anti-PDL1 chez des patients présentant une tumeur solide métastatique ou avancée.
Tumeurs solides	échec thérapeutique	Étude de phase I, en ouvert, multicentrique, modulaire, visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et les premières données sur l'activité antitumorale de doses croissantes d'un ATR inhibiteur en association à une chimiothérapie et/ou à des agents modulant la réparation des lésions d'ADN/nouveaux agents anticancéreux chez des patients présentant des tumeurs malignes solides avancées.
Poumon/ Tête et cou/ mélanome/ lymphome diffus à grandes cellules B	2L et plus	Etude de Phase 1/2 d'escalade de dose et cohorte d'expansion évaluant la sécurité et la tolérance d'un anti-CD137 administré en combinaison avec un anti-PD1 chez des patients présentant une tumeur solide avancée ou métastatique ou un lymphome diffus à grandes cellules B.
Poumon / MPM	échec thérapeutique	Essai de phase IA/IB de chimiothérapie métronomique basée sur une stratégie d'adaptation individualisée bio-mathématique de la vinorelbine orale chez des patients atteints d'un CNPC ou MPM.

Si vous souhaitez des informations ou adresser un patient, prenez contact avec les référents ci-dessous et l'accès à un questionnaire de pre-screening en ligne vous sera envoyé.

L'équipe de recherche clinique prendra immédiatement contact avec vous.

Pour toute information, contacter :
 Dr Annick Pelletier / Mme Clarisse Maurin
annick.pelletier@ap-hm.fr (04.91.38.46.43) / clarisse.maurin@ap-hm.fr (04.91.38.78.10) /
cepcm@ap-hm.fr

Focus du mois : Formation et échanges sous l'égide du Centre d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille

Séminaire Villa Gaby – 26/06/2015

« Designs pour l'évaluation des nouvelles immunothérapies »

L'accélération des connaissances dans le domaine de la biologie des cancers conduit au développement de nombreuses molécules, visant plus ou moins spécifiquement une cible dans la cellule cancéreuse ou son environnement, avec ces trois dernières années l'explosion des immunothérapies dites check-point inhibiteurs. Si ces immunothérapies ont été développées dans des populations non sélectionnées dans un premier temps, mettre en évidence un biomarqueur prédictif d'efficacité est un enjeu crucial aujourd'hui ; oui, mais comment intégrer le développement de ces biomarqueurs au développement clinique précoce de ces nouvelles molécules et des immunothérapies à venir ? Par ailleurs, le mode d'action et les résultats de ces nouveaux traitements sont assez différents de ce que nous connaissons avec la chimiothérapie ou les thérapies ciblant des mécanismes d'addiction oncogénique ; comment alors intégrer ces particularités au développement précoce des immunothérapies ? Quelles modalités pour les combinaisons ? Quelles évaluations pour la tolérance à long terme ? C'est ce dont ont débattu les experts, à la fois du monde académique et industriel, pendant cette journée d'échanges sur le développement précoce de cette (ces) nouvelle(s) classe(s) thérapeutique(s).



CEPCM – Hôpital Timone – Bat F – 13005 Marseille



cepcm@ap-hm.fr



<http://fr.ap-hm.fr/cancer/cepcm-phase-1-oncologie-clip2>



@APHMphaselonco